

## POLIMORFISME GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) I/D PADA PENDERITA MIGREN

### I/D ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) GENE POLYMORPHISM IN MIGRAINE PATIENTS

Hasmawaty Basir\*, Amiruddin Aliah

#### ABSTRACT

**Introduction:** Migraine is a neurovascular disease characterized by headache and neurologic symptoms combined with autonomic and gastrointestinal problem. The pathophysiology of migraine is not entirely clear yet, and the role of genetics is still controversial. One of the genes disorder not widely studied is angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism. The role of this gene in the pathophysiology of migraine is still controversial, weather DD genotype increased in migraine with or without aura.

**Aims:** To analyze the relationship between I/D ACE gene polymorphism and migraine type.

**Methods:** This was a cross sectional study which was conducted as consecutive sampling from September 2011 to August 2012 at Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar.

**Results:** There were 80 samples obtained with average age 33.93 ( $\pm 11.40$ ) years old. Women were 3 times much more than men (75% vs 25%), so were migraine without aura (64%) and migraine with aura patients (36%). The frequency of I allele (64.37%) was higher than the D allele. Chi square test showed no significant association between I/D ACE polimorphism and migraine type ( $p=0.255$ )

**Discussions:** There was no association between I/D ACE gene polymorphism and migraine type

**Keywords:** ACE gene, I/D polymorphisms, migraine type.

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Migren adalah penyakit neurovaskuler, dengan nyeri kepala disertai gejala neurologik, serta kombinasi gangguan gastrointestinal dan otonom. Penyebabnya sampai sekarang belum sepenuhnya jelas, salah satunya adalah kelainan genetik. Kelainan yang sering dihubungkan dengan migren adalah polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE). Masih terdapat kontroversi peningkatan gen ACE DD akibat polimorfisme pada penderita migren tanpa aura atau pada migren dengan aura.

**Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme I/D gen *Angiotensin converting enzyme* (ACE) dengan jenis migren.

**Metode:** Penelitian potong lintang dengan *consecutive sampling* pada pasien dengan migren di poliklinik Saraf rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak September 2011 sampai Agustus 2012.

**Hasil:** Terdapat 80 sampel dengan umur 15-65 (rata-rata 33,93 $\pm$ 11,40) tahun, perempuan (75%) lebih banyak dari pria (25%) dan migren tanpa aura (64%) lebih banyak dari pada migren dengan aura (36%). Frekuensi allel I (64,37%) lebih banyak dari allel D. Tidak terdapat hubungan bermakna antara polimorfisme I/D gen ACE dengan jenis migren ( $p=0,225$ )

**Diskusi:** Tidak ditemukan adanya hubungan antara kejadian polimerfisme I/D gen *Angiotensinconvertingenzyme* (ACE) dengan jenis migren.

---

**Kata kunci:** Gen ACE, Jenis migren, Polimorfisme I/ D

\*Staf Pengajar Departemen Neurologi FK Universitas Hasanuddin, Makassar. **Korespondensi:** hasmawatibasir@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Migren adalah suatu jenis nyeri kepala primer, yang melibatkan genetik dan lingkungan, dengan gejala utama nyeri kepala yang disertai kombinasi gejala gastrointestinal dan otonom, diperberat dengan aktivitas fisik rutin. Prevalensi dalam 1 tahun sekitar 18% pada perempuan, 6% pada pria, dan 4% pada anak-anak dan secara bermakna mengganggu kualitas hidup penderita. Sering dijumpai pada usia 30-45 tahun. Distribusi umur ini membantu menerangkan dampak ekonomi dari migren, seperti dijelaskan sebelumnya, migren adalah salah satu penyebab ketidakhadiran dan penurunan produktivitas.<sup>1</sup> Selain angka prevalensi yang tinggi dan dampak sosial yang jelek dari migren, juga terapi terhadap migren kronik belum optimal, kurang lebih 30% penderita migren kronik belum tertangani dengan baik.<sup>2</sup>

Beberapa penelitian terbaru memperlihatkan hubungan antara migren dengan disfungsi endotel, ini bukan hanya karena akibat berkurangnya vasodilator atau karena meningkatnya agen vasokonstriktor tetapi juga karena adanya pelepasan prokoagulan, proinflamatori, dan faktor proliferasi, menempatkan penderita migren mengarah ke atherosklerosis. Disfungsi endotel akibat meningkatnya stres oksidatif, promotor untuk proses inflamasi pada patofisiologi migren.<sup>3</sup>

Migren juga dihubungkan dengan vasospasme intrakranial yang diikuti oleh dilatasi pada arteri ekstra dan intra kranial yang bertanggung jawab menimbulkan nyeri kepala. Mengingat bahwa adanya aktivasi platelet dan koagulabilitas plasma meningkat pada serangan migren, sehingga sangat kuat dugaan bahwa gen yang memengaruhi fungsi endotel vaskuler dapat berperan penting pada perubahan aliran darah serebral pada penderita migren, sehingga berkontribusi pada etiologi migren. Dalam hal ini, faktor V Leiden, faktor V (H1299R), protrombin G20210A, faktor XIII (V34L),  $\beta$  fibrinogen, MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), APO E, PAI-1, HPA-1, dan polimorfisme genetik ACE I/D diperkirakan memegang peranan pada kerusakan vaskuler penderita migren.<sup>3</sup>

Penyebab migren sampai sekarang belum sepenuhnya jelas, beberapa studi memberikan bukti bahwa faktor genetik berperan besar pada migren, tapi mekanisme neuronal dan vaskuler juga terlibat. Sebagai contoh, stres oksidatif menyebabkan disfungsi endotel, yang mana menyebabkan reaktivitas vaskuler patologik diantara penderita migren dan juga menjelaskan hubungan antara migren dan penyakit kardiovaskuler.<sup>4</sup> Beberapa penelitian membuktikan bahwa perubahan gen (polimorfisme gen) ada hubungannya dengan kepekaan mengalami migren, yaitu menyebabkan hipereksitabilitas korteks (mirip epilepsi).

Gen yang sering dihubungkan dengan migren adalah gen *angiotensin-converting enzyme* (ACE). Gen ACE mengkode suatu enzim yang terlibat pada perubahan angiotensin I ke peptida angiotensin II yang aktif secara fisiologik. Enzim ini merupakan satu bagian penting dari sistem renin-angiotensin, yang diekspresikan di sel endotelial vaskuler sehingga dapat meregulasi tekanan darah dengan memediasi vasokonstriktor dan vasodilator potensial. Angiotensin II aktif dijumpai pada sirkulasi darah dan jaringan lokal, produksinya di modulasi oleh gen ACE.<sup>16</sup> Hal ini menyebabkan ACE merupakan salah satu gen yang masuk akal jika dilibatkan pada patofisiologi migren.<sup>6</sup> Polimorfisme gen ACE (I/D) telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko migren.<sup>3</sup> Kadar ACE di antara individu berbeda, akibat adanya polimorfisme pada gen-gen tersebut.<sup>5</sup>

Polimorfisme gen merupakan variasi susunan basa nukleotida dalam kodon suatu gen yang didapatkan pada >1% populasi normal dan merupakan faktor risiko terjadinya suatu penyakit. Polimorfisme ini terdapat dalam 2 bentuk; 1) *single nucleotide polymorphisme*, yaitu basa nukleotida pada posisi tertentu digantikan oleh basa

nukleotida yang lain, sehingga terjadi perubahan urutan basa, dan 2) tambahan (insersi) atau hilangnya (delesi) satu basa nukleotida dalam susunan basa pada posisi tertentu, sehingga juga mengubah urutan susunan basa yang membentuk kodon. Perubahan urutan susunan basa akan berdampak pada berubahnya jenis asam amino yang dihasilkan oleh gen tersebut. Pada gen ACE terdapat tiga genotip, yaitu II, ID, dan DD. Genotip DD mempunyai kadar ACE lebih tinggi dibanding ID dan II yang akan menyebabkan angiotensin II (ang II) yang dibentuk oleh ACE dari angiotensin I kadarnya lebih tinggi pada subjek dengan genotip DD dibanding ID dan II.

Migren tanpa aura lebih banyak memperlihatkan kelainan polimorfisme gen ACE pada pemeriksaan genetik, dan penderita migren dengan polimorfisme gen ACE mengalami serangan migren yang lebih sering dibanding penderita migren lainnya.<sup>7</sup> Peranan gen ini pada penderita migren masih belum banyak diteliti. Hubungan antara polimorfisme gen ACE dengan migren masih kontroversi. Sebagian peneliti melaporkan adanya peningkatan DD gen ACE pada penderita migren tanpa aura dan mendukung bahwa genotipe DD sangat kuat pada penderita migren tanpa aura<sup>8</sup>, sebagian lainnya tidak menemukan hubungan tersebut.<sup>9</sup> Tujuan untuk penelitian genetik pada migren adalah untuk mengidentifikasi gen yang terlibat pada suatu penyakit, sehingga bentuk yang baru dan cocok dari diagnosis dan pengobatan suatu penyakit dapat lebih dikembangkan

## METODE

Disain penelitian adalah potong lintang terhadap setiap pasien migren yang berobat jalan di Poliklinik Saraf RS pendidikan dan RS jejaring di Makassar. Pemeriksaan genotip gen ACE dilakukan di laboratorium Prodia di Makassar. Pengambilan sampel secara konsekutif selama kurun waktu penelitian (September 2011–Agustus 2012). Kriteria inklusi adalah 1) penderita migren berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan neurologis oleh dokter spesialis saraf, 2) berusia 15-65 tahun, dan 3) mengalami migren sekurangnya satu tahun. Kriteria eksklusi adalah menggunakan inhibitor ACE dan menggunakan penghambat reseptor angiotensin I.

Pengambilan data sampel adalah pendataan nomor register rumah sakit, nama dan alamat lengkap, umur, jenis kelamin, bangsa, tanggal dan jam ke rumah sakit, serta pemeriksaan medis klinis berupa anamnesis dan pemeriksaan fisis serta neurologis. Kemudian dilakukan pemeriksaan darah untuk menilai adanya polimorfisme dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR).

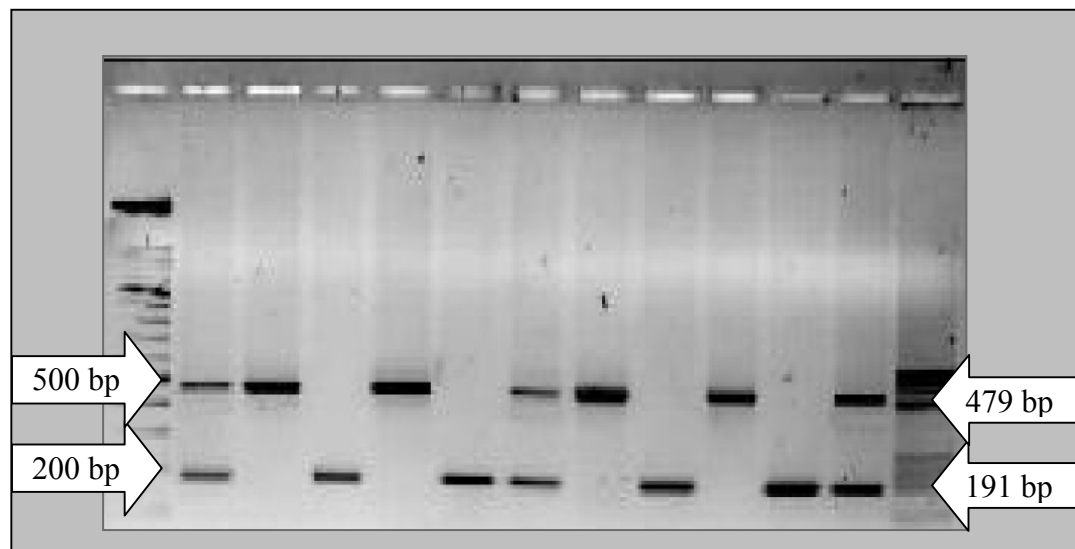
Tahapan pengerjaan pemeriksaan gen ACE adalah sebagai berikut: 1) ekstraksi dan isolasi DNA, 2) amplifikasi DNA dengan menggunakan metode PCR, 3) deteksi dengan metode elektroforesis, dan 4) RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). Produk PCR dielektroforesis, tampak 2 *band*, insersi (I) pada 479 bp, dan delesi (D) pada 191 bp. Alel insersi (I) akan tampak pada 335 bp, sedangkan alel delesi (D) akan memberikan hasil negatif (Gambar 1).

*Reaction mixture* untuk PCR dengan volume total 25 µL terdiri dari 100 ng DNA template (ekstrak DNA), dNTP (masing-masing 0,2 mM), 20 µM forward 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTCT-3' (1<sup>st</sup> BASE) dan *reverse primer* 5'-GATGAGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' (1<sup>st</sup> BASE), PCR *reaction buffer* (500 mM Tris/HCl pH 8,3, 100 mM KCl, 50 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 mM MgCl<sub>2</sub>), dan 2 U *taq polymerase* (*FastStart Taq DNA polymerase, Roche Applied Science*). Amplifikasi dilakukan menggunakan alat *thermal cycler verity* (*Applied Biosystem*) dengan kondisi PCR sebagai berikut: 4 menit denaturasi pada 95°C, diikuti dengan 32 siklus denaturasi selama 30 detik pada 95°C, *annealing* 1 menit pada 59°C, dan *extension* 90 detik pada 72°C, kemudian diikuti dengan *extension* selama 7 menit pada 72°C. Produk PCR

dielektroforesis menggunakan gel *agarose* 2% (Promega) dengan pewarnaan *ethidium bromide* (Promega). Akan tampak 2 *band*, insersi (I) pada 479 bp, dan delesi (D) pada 191 bp.

Untuk mendapatkan *genotyping* delesi homozigot (DD) yang lebih spesifik, dilakukan konfirmasi menggunakan produk PCR dan primer spesifik untuk insersi 5'-TTTGAGACGGAGTCTCGCTC-3' (1<sup>st</sup> BASE) dengan 25  $\mu$ L *reaction mixture* yang terdiri dari 200 ng DNA *template* (*amplicon*), dNTP (masing-masing 0,2 mM), 10  $\mu$ M *forward* dan *reverse primer*, PCR *reaction buffer* (500 mM Tris/HCl pH 8,3, 100 mM KCl, 50 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 mM MgCl<sub>2</sub>), dan 2 U *Taq Polymerase* (*FastStart Taq DNA polymerase, Roche Applied Science*). Amplifikasi dilakukan menggunakan alat *thermal cycler verity* (*Applied Biosystem*) dengan kondisi PCR sebagai berikut: 3 menit denaturasi pada 94<sup>o</sup>C, diikuti dengan 32 siklus denaturasi selama 30 detik pada 94<sup>o</sup>C, *annealing* 1 menit pada 65<sup>o</sup>C, dan *extension* 1 menit pada 74<sup>o</sup>C, kemudian diikuti dengan *extension* selama 4 menit pada 72<sup>o</sup>C. Hasil produk PCR dielektroforesis menggunakan gel *agarose* 3% (Promega) dengan pewarnaan *ethidium bromide* (Promega). Alel insersi (I) akan tampak pada 335 bp, sedangkan alel delesi (D) akan memberikan hasil negatif.

Gambar 1. Hasil PCR pada sampel penelitian



Data yang terkumpul diolah melalui program SPSS versi 17.0. Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen ACE dilakukan analisis bivariat (uji nonparametrik) dengan batas kemaknaan  $\alpha=5\%$  ( $p<0,05$ ).

## HASIL

Didapatkan penderita migren yang memenuhi kriteria inklusi sebesar 80 orang, subjek perempuan (75,0%) lebih banyak dibanding laki-laki (25,0%) dengan rentang usia 15 sampai 65 tahun dan rerata 33,91 tahun ( $\pm 10,96$ ). Tabel 1 menunjukkan 51 subjek (63,8%) subjek migren tanpa aura dibanding migren dengan aura, 29 subjek (36,2%). Penderita migren pada kelompok  $>30$  tahun dijumpai 48 subjek (60%) dan sebanyak 68,8% dijumpai pada kelompok migren tanpa aura.

**Tabel 1. Distribusi Sampel Penelitian Berdasarkan Kelompok Umur dan Jenis Kelamin (n=80)**

Variabel	Migren tanpa aura		Migren dengan aura		Total	
	n	%	n	%	n	%
Kelompok umur						
- ≤30 tahun	18	56,3	14	43,7	32	100
- >30 tahun	33	68,8	15	31,2	48	100
Jenis Kelamin						
- Laki-laki	14	70,0	6	30,0	20	100
- Perempuan	37	61,7	23	38,3	60	100

Tabel 2 memperlihatkan bahwa sebanyak 36 dari 80 sampel (45%) memiliki polimorfisme gen II dan 23 sampel (63,9%) diantaranya terdapat pada kelompok migren tanpa aura. Polimorfisme DD dijumpai pada 13 subjek (16,3%), dan 7 sampel dijumpai pada migren tanpa aura (53,8%). Tidak terdapat hubungan antara genotip polimorfisme gen ACE dengan kelompok migren dengan dan tanpa aura ( $p=0,255$ ).

**Tabel 2. Hubungan Polimorfisme Gen ACE dengan Jenis Migren (n=80)**

Polimorfisme Gen	Migren tanpa aura		Migren dengan aura		Total		p*
	n	%	n	%	n	%	
DD	7	53,8	6	46,2	13	100	0,255
ID	21	67,7	10	32,3	31	100	
II	23	63,9	13	36,1	36	100	

\*Uji Chi-Square

Tabel 3 menunjukkan distribusi alel (I,D) pada penderita migren. Jumlah alel D diperoleh dari jumlah 2 kali jumlah DD ditambah jumlah ID. Demikian halnya alel I diperoleh dari 2 kali jumlah II ditambah jumlah ID. Frekuensi alel I lebih tinggi dibanding alel D, yaitu 64,37%.

**Tabel 3. Distribusi Alel (I,D) pada Sampel Penelitian**

Alel	Total	
	n	%
DD	13	16,3
ID	31	38,7
II	36	45,0
Alel :		
- Alel D	57	35,63
- Alel I	103	64,37

Dilakukan pemeriksaan RFLP-PCR pada masing-masing kelompok. Uji PCR dilakukan guna menentukan adanya polimorfisme dengan metode RFLP (*restricted fragment length polymorphism*). Pembacaan elektroforesis dari 92 sampel didapatkan hasil pengamatan pita fragmen DNA, ditentukan posisinya dalam bp (*basepair*) berdasarkan jarak pita/*band* fragmen pada jarak yang berbeda dari sampel menandakan perbedaan beberapa sampel. Gen ACE diperoleh dari PCR serta menghasilkan produk PCR 651 bp untuk alel insersi (I), produk 274 bp untuk alel D. Amplifikasi lebih lanjut akan menghasilkan produk 376 bp yang hanya untuk alel insersi (I) saja.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan subjek perempuan (75%) lebih banyak dibanding laki-laki (25%) dengan rentang usia subjek penelitian 15 sampai 65 tahun dengan rerata 33,93 tahun ( $\pm 11,40$ ). Alasehirli dkk yang meneliti polimorfisme gen ACE di Turki, melaporkan perempuan (54 subjek) juga lebih banyak dibanding laki-laki (21 subjek). Penderita migren tanpa aura (65,7%) lebih banyak dibanding penderita migren dengan aura. Rerata usia pada penelitian mereka adalah 30,9 tahun.<sup>10</sup>

Migren berdampak kuat terhadap hubungan sosial, kualitas hidup, maupun dalam produktivitas pekerjaan serta memiliki presentasi yang cukup signifikan, nyeri kepala yang ada berubah menjadi kronik dan terjadi terus menerus.<sup>11</sup> Migren menduduki urutan ke-19 dari semua penyakit yang menyebabkan disabilitas. Penelitian sosiodemografik terkini, nyeri kepala pada umumnya wanita menduduki 78% dibanding laki-laki (22%). Penelitian Ho dkk di Singapura mendapatkan nyeri kepala pada pria 47% dan perempuan 53%. Di Amerika sekitar 2 juta penderita migren dan dua pertiganya adalah perempuan. Prevalensi migren pada orang dewasa adalah 10-12% pertahun, pria 6%, dan perempuan 15-18%. Migren dengan aura 4% dan tanpa aura 6%. Lipton dkk mendapatkan sekitar sepertiga penderita migren di Inggris.<sup>12</sup> Data pasti insidens penderita migren di Indonesia, belum tersedia. Namun dari data tersebut di atas, mungkin tidak berbeda halnya dengan di Indonesia.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini, frekuensi slel I (64,37%) lebih banyak dibanding Alel D (35,63%). Hal ini sejalan dengan penelitian tentang frekuensi alel D pada penelitian di populasi Malaysia (35%), Cina (37%), Taiwan (36%), dan Singapura (31%). Di Asia, prevalensi alel D bervariasi antara 27-40%, sedangkan di Kaukasia berkisar antara 50-63%. Genotip DD pada etnis Kaukasia 60% lebih tinggi dari genotip II, sedangkan pada etnis Asia tidak berbeda.<sup>14</sup> Di Indonesia, Bakri dkk, 2004 melaporkan populasi dewasa normotensi suku Makassar, Bugis, Toraja, dan Mandar sebesar 12% genotip DD, 47% genotip ID, dan 41% genotip II.<sup>15</sup>

Beberapa penelitian menerangkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara polimorfisme gen ACE dengan kejadian migren. Penelitian Tronvic tentang polimorfisme insersi/delesi gen ACE pada penderita migren di Norwegia, menjelaskan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara genotip ACE atau frekuensi alel pada penderita migren.<sup>17</sup> Penelitian Lin JJ tentang genotip delesi homozigot gen ACE dalam proteksi kejadian migren di Cina, tidak terdapat perbedaan yang berbeda dalam hal frekuensi dan durasi nyeri kepala pada penderita migren berdasarkan genotip ACE. Mereka juga menyimpulkan genotip ACE DD mempunyai efek protektif ringan pada penderita pria.<sup>18</sup> Schürks dkk dengan penelitian kohort pada 4577 (18,3%) perempuan dengan memiliki riwayat migren melaporkan tidak terdapat hubungan antara polimorfisme D/I gen ACE dengan frekuensi kejadian migren aura dan tanpa aura.<sup>19</sup>

Paterna mengatakan bahwa ACE-DD polimorfisme mempunyai peranan penting pada serangan dan frekuensi serangan migren.<sup>8</sup> Suatu polimorfisme berupa delesi/insersi dari gen ini telah diidentifikasi pada intron 16 dari suatu pasangan basa 287. Ada tiga genotip (DD, ID, dan II). Polimorfisme gen ACE mungkin berhubungan dengan aktivitas sirkulasi dari *angiotensine converting enzym*. Implikasi keterlibatan enzim ini terlibat pada patogenesis migren, adalah: 1) migren melibatkan instabilitas vaskuler dan neurogenik inflamasi pada pembuluh darah meningeal, 2) opioid endogen telah dikenal memegang peranan penting pada sindrom nyeri dan ACE berperan pada usaha untuk menurunkan kadar peptida opioid, dan 3) investigasi kronobiologik memperlihatkan perubahan sirkadian dari aktivitas.<sup>16</sup>

Beberapa penelitian lainnya, menerangkan keterlibatan gen ACE dengan kejadian migren. Hubungan antara migren dengan disfungsi endotel, ini bukan hanya karena akibat

berkurangnya vasodilator atau karena meningkatnya agen vasokonstriktor, tetapi juga karena adanya pelepasan prokoagulan, proinflamatori, dan faktor proliferasi. Disfungsi endotel akibat meningkatnya stres oksidatif, menjadi promotor untuk proses inflamasi pada patofisiologi migren. Migren juga dihubungkan dengan vasospasme intrakranial yang diikuti oleh dilatasi pada arteri ekstra dan intrakranial yang bertanggung jawab menimbulkan nyeri kepala. Mengingat bahwa adanya aktivasi platelet dan koagulabilitas plasma meningkat pada serangan migren, sehingga sangat kuat dugaan bahwa gen yang mempengaruhi fungsi endotel vaskuler dapat berperan penting pada perubahan aliran darah serebral pada penderita migren. Hal tersebut dihubungkan dengan adanya faktor gen, diantaranya gen ACE.<sup>3</sup>

Pizza dkk, juga melaporkan terdapat insidens mutasi genetik vaskuler pada penderita migren yang erat kaitannya dengan polimorfisme gen dan migren itu sendiri.<sup>3</sup> Penelitian Lea dkk tentang variasi genetik ACE dan metilentetrahidrofolat reduktase (MTHFR) terhadap peningkatan risiko migren, yang melibatkan 270 penderita migren dan 270 kelompok kontrol, menjelaskan bahwa meskipun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara frekuensi alel dan polimorfisme genotip, tetapi polimorfisme yang terjadi pada penderita migren lebih tinggi (88%) dibanding pada kelompok kontrol (81%). Hasil analisis multivariat kombinasi polimorfisme gen MTHFR dan gen ACE meningkatkan kerentanan penderita migren ( $p=0,002$ , RO 2,89; IK 95% 1,47-5,72).<sup>3</sup>

*Angiotensin-converting enzyme* (ACE), satu bagian penting dari sistem renin-angiotensin, yang diekspresikan di sel endotelial vaskuler dan dapat meregulasi tekanan darah dengan memediasi vasokonstriktor dan vasodilator potensial, ACE juga memetabolisme bradikinin dan angiotensin dalam bentuk inaktif (*inactive form*) yang mengakibatkan menurunnya kadar *opioid peptide*. Akibatnya, aktivitas ACE mungkin menentukan sirkulasi dan konsentrasi jaringan angiotensin II.<sup>16</sup>

Penelitian terbaru, ACE inhibitor dan *angiotensin II reseptor blocker* memiliki efek profilaksis terhadap migren. ACE merupakan salah satu enzim yang dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron yang memodulasi *vascular tension* dan genetik. Ini sesuai dengan penelitian Paterna, 2005, yang mengatakan bahwa kadar ACE memiliki peranan penting dalam menentukan serangan dan frekuensi migren.<sup>8</sup>

Penelitian yang memiliki genotip DD/ID 63,6 % terdapat pada kelompok migren dengan aura, demikian halnya genotip II, sebanyak 63,9 % migren dengan aura. Migren tanpa aura menunjukkan 36,4 % dengan genotip DD/ID, dan 36,1 % genotip II. Nilai kemaknaan sebesar 0,981 yang artinya tidak terdapat hubungan antara genotip polimorfisme gen ACE dengan jenis migren. Ini sejalan dengan penelitian Brigitte R dkk yang mengatakan tidak ada hubungan antara polimorfisme gen ACE dengan jenis migren.<sup>9</sup> Sementara Paterna dkk, melaporkan banyaknya jumlah genotip ID/DD pada penderita migren tanpa aura. Seperti telah diperlihatkan sebelumnya bahwa migren dengan aura dihubungkan dengan peningkatan risiko untuk mengalami penyakit serebrovaskuler, termasuk stroke iskemik dan infark miokard.<sup>8</sup>

Meskipun pada penelitian mereka menjelaskan tidak terdapat hubungan antara polimorfisme D/I ACE dengan kejadian migren atau status migren dengan aura, namun data menerangkan bahwa migren dengan aura dapat memperbesar risiko kejadian penyakit kardiovaskuler ( $p=0,007$ , RR 2,10; IK 95% 1,22-3,59) dan genotip DI dengan ( $p<0,0001$ , RR 2,31; IK 95% 1,52-3,51). Penelitian Schurks dkk dan Azizah dkk menunjukkan hubungan yang bermakna antara DD/ID dengan II terhadap hipertensi ( $p=0,042$ ).<sup>19</sup> Adanya hubungan gen ACE dengan faktor vaskuler, menurut kepustakaan dihubungkan dengan patofisiologi migren.<sup>3</sup>

Kowa dkk melakukan penelitian tentang hubungan polimorfisme genotip I/D ACE pada pasien dengan migren tanpa aura. Hasil penelitiannya menunjukkan alel DD

terdapat pada penderita migren dengan aura (25,9%) dibanding kelompok kontrol 12,5%.<sup>20</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa alel D dan genotip DD dalam gen ACE merupakan faktor risiko genetik kemungkinan hubungan antara aktivitas ACE dan patofisiologi terjadinya migren. Hal tersebut dapat menjelaskan adanya hubungan antara kadar ACE dengan penderita migren.<sup>3</sup>

Adanya perbedaan-perbedaan pada penelitian tersebut di atas mungkin disebabkan metode dan sampel penelitian yang digunakan berbeda, serta mungkin terkait adanya interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Perubahan kadar enzim ACE yang mengikuti irama sikardian pada penderita migren. Penelitian melaporkan terdapat insiden mutasi genetik pada penderita migren yang erat kaitannya dengan polimorfisme gen dan migren itu sendiri serta melibatkan faktor genetik dan faktor lingkungan.<sup>1,3,8</sup>

### **KESIMPULAN**

Tidak terdapat hubungan bermakna antara polimorfisme I/D gen ACE dengan jenis migren aura dan tanpa aura.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Silberstein SD, Lipton RD, Dallessio DJ. Wolff's headache and other head pain. Edisi ke-7. Oxford: Oxford University Press;2007.hlm.121-237.
2. Fumal A, Schoenen J. Current migraine management-patient acceptability and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1043-1057.
3. Pizza V, Agresta A, Agresta A, Lamaide E, Lamaida A, Infante F, dkk. Migraine and genetic polymorphisms: an overview. *Open Neurol J.* 2012;6:65-70.
4. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene: Two Alternate promoters correspond to evolutionary steps of duplicated gene. *J Biol Chem.* 1999;266(23):15377-15383.
5. Prasad A, Narayanan S, Husain S, Padder F, Waclawiw M, Epstein N, dkk. Insertion-deletion polymorphisme of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation.* 2000;102:35-41.
6. Kara I, Ozkok E, Aydin M, Orhan N, Cetinkaya Y, Gencer M, dkk. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia.* 2007;27(3):235-43.
7. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ.* 2001;322(7277):19.
8. Paterna S, Di Pasquale P, Cottone C, Seidita G, Cardinale A, Parrinello G, dkk. Angiotensin-Converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *EurNeurol.* 2000;43:133-136.
9. Brigitte R, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin i-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The American Society for Clinical Investigation, Inc.* 1990;86:1343-1346.
10. Alasehirli B, Gur M, Akcali A, Geyik S, Bulbul B, Sayar D, dkk. Angiotensin converting enzim gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *Turk Norol Derg.* 2009;15:161-5.
11. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol.* 2009;89(2):176-92.
12. Lipton DB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *American J Med Suppl.* 2005;118(1):3-10.
13. Sjahrir H. Patofisiologi Migren. Dalam: *Nyeri Kepala.* Medan: USU Pres; 2004.hlm.27-56.
14. Navis G, Van der Klief FGH, De Zeew D, De Joung PE. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal diseases. *J Mol Med.* 1991;77:781-791.



15. Bakri S, Yusuf I. Variation in Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in different south sulawesi ethnic groups in indonesia. *J Med Nus*. 2004;24:823-827.
16. Jalil JE, Ocaranza MP. Genotypes of the renin-angiotensin-aldosteron system: on the search of cardiovascular diseases. *Rev esp Cardiol*. 2002;55(2):89-91.
17. Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, R White L, GladwinAJ, Owen K, Schrader H. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *BMC Neurology*. 2008;8:4.
18. Ling J, Wang P, Chen C, Yueh K, Lin S. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confuse protection against in man. *Acta neuro Taiwan*. 2005;14:120-125.
19. Schurks M, Zec RY. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms and migraine attack frequency in women. *Cephalalgia*. 2010;30(4):447-456.
20. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K dkk. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neuroscience Letters*. 2005;374(2):129-131.